

Beitrag zum Grundlagenstudium
des Problems einer antithrombotischen
Wirkung von Butazolidin

von

HANNO FIRJAHN-ANDERSCH

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr.med.Herbert Schwieglk

Beitrag zum Grundlagenstudium des Problems
=====

einer antithrombotischen Wirkung von Butazolidin
=====



Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Hanno Firjahn - Andersch
aus Schleswig
1959

Herrn Professor Dr. Herbert Schwiegk danke ich für die Übernahme des Correferates.

Herrn Priv. Doz. Dr. Rudolf Marx möchte ich für die vielen Anregungen und für seine produktive Kritik danken

Die Versuche wurden im Haematologischen Labor der I. Medizinischen Klinik der Universität München in der Zeit vom August 1956 bis zum März 1958 gemacht.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent : Privat-Dozent Dr. R. M a r x
Correferent: Professor Dr. H. S c h w i e g k
Dekan : Professor Dr. K. K o l l e

Tag der mündlichen Prüfung:

12. Feb. 1959

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	2
I. Allgemeiner Teil	4
a) Chemische und pharmakologische Eigenschaften von Butazolidin (Phenylbutazon)	4
b) Indikation zur Butazolidin-Therapie	6
c) Gefahren und Komplikationsmöglichkeiten bei Butazolidintherapie	8
II. Die Howell-Zeit bei Butazolidintherapie	12
a) Coagulometer nach SCHNITZER und GROSS	12
b) Methodik	13
c) Ergebnisse	15
d) Kritik der Methode	18
III. Heparintoleranztest bei Butazolidintherapie	19
a) Methodik	19
b) Ergebnisse	20
c) Kritik der Methode	23
IV. Thrombozytenzahl nach Butazolidintherapie	25
a) Methodik	25
b) Ergebnisse	26
c) Kritik der Methode	30
V. Übersicht über andere Testmethoden	30
VI. Zusammenfassung	30
VII. Diskussion	33
VIII. Literaturnachweis	34

Digitized by the Internet Archive
in 2026

E i n l e i t u n g

Phenylbutazon, das als Butazolidin und Irgapyrin (Butazolidin + Dipyrim) im Handel ist, gehört zu den meist gebrauchten Medikamenten. Bis 1955 wurden nach Schätzungen der Herstellerfirma etwa 10 Millionen Menschen damit behandelt; die Zahl dürfte durch Erweiterung der Anwendungsgebiete in den letzten Jahren erheblich gestiegen sein. Ursprünglich wurde es hauptsächlich bei rheumatischen Erkrankungen gegeben, heute wird es viel als Antiphlogisticum, Analgeticum und Antipyreticum besonders als Adjuvans in der inneren Medizin gebraucht. Durch die Verwendung zur symptomatischen Grippebehandlung wird der Kreis der behandelten Personen sicherlich weiter ansteigen.

Besonders in den kleinen Kliniken, denen eine wirksame Antikoagulantientherapie durch die fehlenden Kontrollmöglichkeiten verschlossen bleibt, wird Phenylbutazon häufig und mit gutem Erfolg zur Behandlung von Thrombophlebitiden und Thrombosen verwendet. Diese Tatsache und die verschiedenen Mitteilungen über Blutungen und Thrombopenien bei Phenylbutazonbehandlung und die von W. BEIGLBÖCK und H. KAISER (1) gemachten Angaben über Veränderungen des Heparintoleranztestes im Sinne einer Hypocogulabilität, die sich nicht mit den bis dahin gewonnenen Ergebnissen von R. MARX und anderen Autoren vereinbaren ließ, machten eine genauere Untersuchung der Blutgerinnung bei Butazolidintherapie nötig. Wir haben uns zur Aufgabe gestellt, anhand von vergleichenden Bestimmungen der Howell-Zeit (Rekalzifizierungszeit), des Heparintoleranztestes (Sensibilisierte Gerinnungszeit) und der Thrombozyten einen Beitrag dazu zu leisten. Ebenfalls wurden in einzelnen Fällen der Prothrombinindex, der Faktor 5 und Faktor 7, die Blutungszeit und die Thrombozytenadhäsivität bestimmt.

Es wurden zwei Bestimmungen durchgeführt, vor der Behandlung ein Leerwert und dann nach angemessener Zeit ein Behandlungswert. Dabei stießen wir auf große organisatorische Schwierigkeiten, da einmal ein Teil der Patienten bereits vorbehandelt eingeliefert wurde und oft dies in der Anamnese nicht angegeben hatte, zum andern aber bei einem Teil die Behandlung vorzeitig abgebrochen oder mit anderen Medikamenten zusätzlich behandelt worden ist, so daß uns eine Verwendung dieser Werte zu riskant erschien. So ist es zu erklären, daß von den rund 3000 Einzelbestimmungen nur der kleinere Teil berücksichtigt werden konnte.

Allgemeiner Teil

a) Chemische und pharmakologische Eigenschaften von Butazolidin

Das Medikament Butazolidin ist ein Phenylbutazon mit der Summen-Formel 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin, das per os verabreicht im leicht alkalischen Dünndarm in die Enolform übergeführt und damit resorbierbar wird (2) PULVER). Zur parenteralen Applikation wird das wasserlösliche Natriumsalz verwendet. Phenylbutazon steht den Pyrazolkörpern der Antipyringruppe nahe.

Irgapyrin setzt sich aus gleichen Teilen Phenylbutazon und Dipyrin (4-Dimethylamino-1-phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon = Dimethylaminotipyrin) zusammen.

Der therapeutisch wirksame Phenylbutazonspiegel (Plasma-wert) liegt zwischen 5 und 10mg%, wobei v. RECHENBERG (3) das therapeutische Optimum mit 10mg% angibt. Die Dosierung wird nach dem Körpergewicht empfohlen, und zwar mit 8-12 mg/kg zu Beginn der Behandlung und mit 3-6 mg/kg als Erhaltungsdosis. Maximal gibt man praktisch 800mg/die als Anfangsdosis und baut dann auf 600 und 400mg/die evtl. noch weniger als Erhaltungsdosis ab. Im Handel sind zur oralen Verabreichung Dragées zu 200mg, die man zweckmäßig nach dem Essen nimmt, um eine Reizung des Magen-Darm-Trakts zu vermeiden. Die Suppositorien enthalten 250mg pro Stück, sind aber zur Dauerbehandlung nur bedingt geeignet, da manchmal proktitische Reizerscheinungen in Form von Tenesmen, häufiger Darmentleerung und Schleimabgang auftreten. Die intramuskuläre Injektion soll unter Berücksichtigung aller Kautelen möglichst langsam erfolgen und pro Dosi 600mg (3 ccm der 20% Lösung) nicht übersteigen. Intravenöse Injektionen verursachen nicht selten unerwünschte Nebenerscheinungen wie Schwindelgefühl, Übelkeit und Erbrechen. Es wurde auch von örtlich entstandenen Thrombophlebitiden (4: HÜBER und BISWANGER) berichtet.

Von vielen Autoren wird sie deswegen abgelehnt. Doch scheinen diese Komplikationen bei langsamer Injektion weit seltener zu sein, und mir ist eine Klinik bekannt, die noch nie eine dieser nachteiligen Wirkungen sah.

Eine deutliche analgetische Wirkung konnte WILHELMI (5) im Tierversuch an der Zahnpulpa des Kaninchens nach der Methode von GORDONOFF und RUCKSTUHL nachweisen. Die antipyretische Wirkung wurde an der Hyperthermie nach E. coli am Hefefieber bei Ratten nachgewiesen. Die antiphlogistische Wirkung läßt sich durch die starke Hemmung des Ultravioletterythems beim Meerschweinchen überprüfen. WILHELMI beschreibt noch eine Antihistaminwirkung (5). LUCHERINI und Mitarbeiter (6) ist es gelungen, eine Antihyaluronidasewirkung festzustellen. Der Mechanismus der therapeutischen Wirkungsweise ist noch nicht endgültig geklärt, doch läßt sich eine zentrale Wirkung (7: v. RECHENBERG) speziell im Dienzephalon von einer peripheren abgrenzen. Letztere soll durch Beeinflussung enzymatischer Prozesse im Bereich der Zelle zustande kommen. HILLER und STRAUSS (8) glauben an eine Hemmung des Zellstoffwechsels infolge verminderter Phosphorylierung des Aneurins zum Proferment. Nach CAPALDO (9) steigt die Serum-Histaminase an. Auch eine endokrine Komponente soll eine Rolle spielen und zwar eine leichte Stimulation der Hypophysen-Nebennieren-Achse und eine Cortison-Inaktivierung (3). Die kapillardichtende Wirkung soll nach WILHELMI und PULVER recht bescheiden sein. Wie alle Pyrazolabkömmlinge verursacht auch Phenylbutazon fast regelmäßig eine Wasserretention, die in etwa 10% zu Ödemen führt (10). Doch nimmt um den 9. Tag der Behandlung in der Regel die Diurese wieder zu und kann sogar überschießend sein. Nach BRINGS (11) soll die diuresehemmende Wirkung vom Zwischenhirn ausgehen und sich durch eine vermehrte Na-Rückresorption in dem Tubulusgebiet manifestieren (10).

b) Indikation zur Butazolidintherapie

Um auf die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten zu kommen, fassen wir die klinischen Wirkungen nach einem Schema von v.RECHENBERG (3) zusammen.

1. Erwünschte Wirkungen:

- Analgetische Wirkung
- Antipyretische Wirkung
- Antiphlogistische Wirkung
- Histaminabschwächende Wirkung
- (Kapillardichtende Wirkung)

2. Bedingt erwünschte Wirkung (in Klammern die mit dieser Teilwirkung zu behandelnden Krankheiten):

- Antidiuretische Wirkung (Diabetis insipidus)
- Hemmung des Zellwachstums und Zellstoffwechsels (maligne Prozesse, Arthritis urica)
- Beeinflussung des Menstruationszyklus (Dysmenorrhoe, Menorrhagien)

3. Wirkungen ohne praktisch erkennbare oder von fraglicher Bedeutung:

- Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels (Glykurasie)
- Hemmung der Jodablagerung in der Schilddrüse
- Euphorisierende Wirkung

4. Unerwünschte Wirkungen (bzw.nachteilige Wirkungen:

- Allergisierende Wirkung (Exanthem, Dermatitis, Allgemeinreaktionen)
- Lokalreizende Wirkung (Venenwand, Muskelgewebe, Magen- und Rektalschleimhaut) eventuell bis zur Gewebsnekrose
- Beeinflussung des Nervensystems (Krampfwirkung, vegetative Störungen, Neuritiden (?))
- Tarnwirkung bei krankhaften Vorgängen (Sepsis)

Das Hauptanwendungsgebiet von Phenylbutazon liegt bei den rheumatischen Erkrankungen, wo es neben den Salizylaten und Nebennierensteroiden eine führende Rolle spielt. Bei den akut-entzündlichen Krankheiten wirkt es besser als bei den chronischen degenerativen Leiden. Über die Erfolgsaussichten gibt v. RECHENBERG (3) folgende Tabelle an.

	Gute Wirkung %
Polyarthrititis acuta	80 - 99
Arthritis urica	80
Spondylarthrititis ankylopoetica	60 - 70
Arthritis psoriatica	60 - 70
Primär chronische Polyarthrititis.	40 - 60
Arthronosen und degenerative Gelenkprozesse	30 - 40

HEILMEYER et coll. (12) berichten über zum Teil erstaunliche Erfolge beim Lymphogranuloma malignum mit Rückgang der Lymphome. Sie denken an eine Hemmung des Zellstoffwechsels, den sie an Fibroblastenkulturen nachweisen konnte. Auch bei Leukämien soll eine gewisse Besserung der Symptome eintreten.

Besonders in der Therapie oberflächlicher Thrombophlebitiden leistet Phenylbutazon gute Dienste, was von vielen Autoren bestätigt wird (13, 14, 15). Untersuchungen an Kaninchenohrvenen zeigten eine deutliche Besserung der Thrombophlebitiden nach Butazolidingaben (KONG).

Schließlich findet Phenylbutazon noch bei infektiösen und infektiös-allergischen Prozessen und beim Asthma bronchiale Anwendung. Es ist auch in einem Medikament zur symptomatischen Grippebehandlung enthalten.

HEILMEYER (12) empfiehlt es zur Diabetes insipidus - Behandlung seiner antidiuretischen Wirkung wegen.

c) Gefahren und Komplikationsmöglichkeiten bei Butazolidin-therapie

Tödliche Überdosierungen beim Erwachsenen sind nicht bekannt, da die letalen Dosen nach den Tierversuchen recht hoch liegen (25 - 50g oral). Vergiftungsversuche an Tieren führten zu Erregungszuständen und zu klonisch-tonischen Zuckungen. Der antidiuretische Effekt ist bei der renalen Insuffizienz und bei kardial dekompensierten Patienten unerwünscht. MEILMEYER et coll.(12) berichten von gelegentlich vorkommenden Albuminurien und Hämaturien, sahen aber auch Fälle, bei denen sich ein erheblicher Urinbefund mit Erythrozyten und Zylindern unter Phenylbutazon besserte. BARECZYK (17) behandelt sogar Glomerulonephritiden mit Butazolidin. Die häufig beschriebenen Herzbeschwerden sind wohl auf die Wasserretention zurückzuführen, die eine Vermehrung des Plasmavolumens bedeutet und dadurch leicht eine kompensierte Herzinsuffizienz in eine dekompensierte treiben kann. Auch latente Dekompensationen werden dadurch aufgedeckt. Die Wasserretention läßt sich jedoch durch eine NaCl-freie Kost vermindern oder unterbinden.

Lokale Reizerscheinungen in Form von örtlich entstandenen Thrombophlebitiden (4) nach i.v. Injektionen, Injektionsabszesse und Nekrosen bei i.m. Applikationen kommen vor, doch hätten sich sicherlich einige bei Beachtung aller Kautelen vermeiden lassen. Nicht selten findet man gastrointestinale Reizerscheinungen bei oraler Medikation (3), sie werden auf 5 % geschätzt und sind von den Ulkuszrezidiven und der Ulkusbildung bei auch nicht oralen Gaben abzutrennen. Die Genese dieser Ulzera ist nicht bekannt und sie scheint nichts mit der Geschwürentstehung nach Cortisongaben gemein zu haben. Unter Cortison findet man übrigens die Ulkusbildung weit häufiger.

Obwohl Phenylbutazon in einem gewissen Grade auch anti-allergisch wirkt, kann es auch in seltenen Fällen selbst bzw. eines seiner Abbauprodukte für den Körper ein Allergen darstellen, das allergische Reaktionen auslösen kann.

Bis Ende 1955 sind nach v.RECHENBERG (3) 39 Agranulozytosen mitgeteilt worden, die meisten davon aus angelsächsischen Gebieten. Man unterscheidet eine allergische, akut verlaufende Form von einer mehr chronischen nicht-allergischen. Gemessen an der großen Zahl der behandelten Patienten ist die Agranulozytose ein äußerst seltenes Vorkommen. Es gibt auch Übergänge in Panzytopenien.

Gelegentlich kann man einen Hämoglobinabfall beobachten (3), der wohl am häufigsten durch die Wasserretention bedingt ist. Man muß dabei aber auch an eine nicht beachtete Blutung im Magen-Darmtrakt denken, die eine Anämie verursachen kann. Es sei noch schließlich der dritte Typ erwähnt, der auf eine Störung der Erythropoesen infolge eines depressorischen Effektes beruht (17).

Einige Autoren teilten Thrombopenien mit, und auch über gelegentliche Blutungen ohne Thrombopenien ist berichtet worden. v.RECHENBERG hat sie in folgender Tabelle gesammelt (3).

Behandelte Fälle	1789	100%
Purpura	10	0,6%
Hämaturie	13	0,7%
Hämatome.	4	0,2%
Thrombopenie. . . .	6	0,3%
Total	33	1,8%

Über die einzelnen Blutgerinnungsfaktoren bei Butazolintherapie liegen zum Teil sich widersprechende Angaben vor. Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die uns zugängliche Literatur.

	Werte im Bereich der Norm	Veränderungen im Sinne einer Hypo- coagulabilität
Blutungszeit:	Heinrich (18) Caruso et Bustamante (19) Chiti et Perroni (20) Galli et Chiti (21) Weiner (22)	
Gerinnungszeit:	Heinrich (18) Chiti et Perroni (20) Galli et Chiti (21) Forattini et Benedetti (23) Caruso et Bustamante (19)	
Rekalzifizierungszeit:	Weiner (22) Forattini et Benedetti (23)	
Heparin- toleranztest:	Forattini et Benedetti (23)	Beiglböck et Kaiser (1)
Prothrombin- index:	Heinrich (18) Chiti et Perroni (20) Galli et Chiti (21) Sigg et Pestalozzi (24) Gaglio (25) Capaldo (9) Forattini et Benedetti (23) Caruso et Bustamante (19) Weiner (22)	
Prothrombincon- sumptionstest:	Weiner (22) Caruso et Bustamante (19)	

	Werte im Bereich der Norm	Veränderungen im Sinne einer hypo- coagulabilität
Isoliertes Prothrombin:	Heinrich (18)	
Plasma-Anti- Thrombin:	Heinrich (18) Weiner (22) Forrattini et Benedetti (23)	Schmutzler (26)
Proconvertin:	Heinrich (18)	
Proaccelerin:	Heinrich (18)	
Thrombozyten- zahl:	Forrattini et Benedetti (23)	Stephens et coll. (27) Holbrock (28)
Thrombozyten- adhäsivität:		Jürgens (36)
Thromelasto- gramm:	Heinrich (18)	
Kapillar- fragilität:	Weiner (22)	

II. Die Howell-Zeit bei Butazolidintherapie

a) Coagulometer nach SCHNITGER und GROSS

Der Coagulometer dient zur automatischen Bestimmung des Gerinnungspunktes. Er mißt Zeiten von wenigen Sekunden bis zu einer Stunde und hält die ermittelten Ergebnisse ähnlich einer Stoppuhr fest. Das Meß-Intervall beträgt eine 1 sec bzw. 1/2 sec. Es können zu gleicher Zeit 4 Proben untersucht werden.

Der Apparat besteht aus einem Aluminiumklotz mit 18 Bohrungen, die der Aufnahme kleiner Glasröhrchen dienen. Die vorderen vier sind die Meßröhrchen, die übrigen sind zur Vorwärmung gedacht. Der Klotz ist zugleich ein Thermostat, der die Betriebstemperatur von 37° garantiert. An der Vorderseite befinden sich die 4 Registrieruhren und die einsteckbaren Elektrodenhalter, an denen eine starre und eine bewegliche Chromnickeldraht-Elektrode befestigt sind. Beide hängen in die Flüssigkeit der Gerinnungsprobe hinein. Die mobile besitzt an ihrem Ende ein Platinhäkchen, das im Sekunden-Rhythmus aus der Probe gezogen wird. Bleibt ein Fibrinfädchen hängen, so wird ein Stromkreis starre Elektrode - Flüssigkeit - Fibrinfädchen - bewegliche Elektrode geschlossen und die Meßuhren abgestoppt. Die Gerinnungsprobe steht in der Meßzeit nicht unter Strom, da dieser nur durch das herausgezogene Häkchen fließen kann. Die Bedienung ist denkbar einfach. Man pipettiert das zu untersuchende Blut in die Vorwärmröhrchen, läßt es 2-3 Minuten erwärmen, führt dann die Gläschen in die vorderen Bohrungen ein, pipettiert nun die die Gerinnung auslösende Flüssigkeit (CaCl-Lösung) ein, drückt dabei gleichzeitig auf einen neben der Registrier-Uhr sich befindenden Knopf, der die Uhr in Gang setzt, schiebt nun den Elektrodenhalter in das Gerät und wartet auf die automatisch abgestoppten Ergebnisse. Der interessierte Leser sei noch

auf die ausführlichen Prospekte (29) und auf die Literatur über den Coagulometer hingewiesen (30, 31).

Die Vorteile in der Benutzung dieses Apparates gegenüber der üblichen Handmethode, liegen einmal in der Möglichkeit, 4 Bestimmungen in einem Arbeitsgang zu machen und dadurch Zeit zu sparen. Man muß nämlich bemüht sein, die Untersuchungen möglichst schnell abzuschließen, da sich die zur Gerinnung benötigte Zeit durch Alterung ändert. Durch diese Fehler waren früher solch ausgedehnte Bestimmungen nicht möglich, es sei denn von mehreren ausgeführt. Mit Hilfe des Gerätes waren wir in der Lage, aus 8 Einzelwerten das arithmetische Mittel zu ziehen und damit die den Methoden anhaftenden Streuungen abzumildern,

b) Methodik

Benötigte Reagenzien:

Natriumcitrat 3,8%

CaCl-Lösung (1 Teil 2,5% CaCl-Lösung + 1 Teil phys. Kochsalzlösung)

ferner:

Eine Rekordspritze von 10 ml
Inhalt

1 Pipette graduert von 0,00-1,00ml

1 Pipette graduert von 0,00-2,00ml

Coagulometer mit Glasröhrchen

Bunsenbrenner zum Ausglühen der
Elektrodenhäkchen

Arbeitsweise: Mit einer Rekordspritze wird durch Punktion einer Cubital-Vene Citrat-Blut im Westergreenverhältnis (1:5) in benötigter Menge gewonnen. Es ist darauf zu achten, daß die Punktion einwandfrei geschieht, da auch schon geringfügige Beimengungen von Gewebsthyrombokinaso zu Fehlergebnissen führen können. Nachaem das Blut genügend mit

dem Na-Citrat durchgemischt ist, pipettiert man es in die Vorwärmröhrchen und zwar 0,4 ml pro Gläschen. Nach einer Warte-Zeit von 2-3 Minuten pipettiert man 0,2 ml der oben erwähnten CaCl-Lösung hinzu, schüttelt es einige Male vorsichtig durch und bringt den oben geschilderten Meß-Mechanismus in Gang. Man achte darauf, daß sich beim Schütteln keine Bläschen bilden, die ein vorzeitiges Abstoppen der Uhren bewirken können.

Durch das Hinzufügen von Natriumcitrat werden die zur Gerinnung notwendigen Calcium-Ionen im Blut entionisiert und es somit ungerinnbar gemacht (32). Die pipettierte CaCl-Lösung macht diesen Vorgang rückgängig und das Blut wieder gerinnbar.

Nach der Messung sind die Pipetten zu säubern und das Häkchen auszuglühen.

Ein Wert in dieser Arbeit besteht aus dem arithmetischen Mittel von 8 Einzelwerten.

Beispiel:

$$\begin{aligned} 3'55''; 3'34''; 4'10''; 4'15'' &= 238'' \\ 4'28''; 4'53''; 4'01''; 3'31'' &= 253'' = 245'' = \underline{4'5''} \end{aligned}$$

Dieses Beispiel zeigt uns, daß die Einzelwerte Schwankungen unterworfen sind, daß aber die Differenz der arithmetischen Mittel von 4 Werten gering ist (in diesem Falle rund 6%). Um die Fehler weiter zu verringern, gingen wir von 8 Werten aus. wir fanden gelegentlich Fehler in den Einzelwerten, die die 50%-Grenze überschritten. Sie liesen sich trotz Beachtung aller Kautelen und peinlichster Reinigung der Glasröhrchen nicht vermeiden. Letztere wurden nach dem Waschen über Nacht in Schwefelsäure gelegt und dann gründlich mit Wasser und destilliertem Wasser nachgespült. Es wurde auch ein Versuch mit ausgekochten und ausgeglühten Röhrchen gemacht. Sicherlich spielen die Glasoberflächen und evtl. ihre Oberflächenspannungen eine

gewisse Rolle. Die vergleichende Betrachtung der Einzelwerte zeigt uns, wie problematisch die Arbeiten sein mögen, die sich nur auf Einzelwerte stützten.

c) Ergebnisse

Normalpersonen:

Np.1. 4'12''	Np.4. 3'59''
Np.2. 4'02''	Np.5. 4'51''
Np.3. 4'10''	
Np.6. 4'09''	Np.6a. 4'04''
Np.7. 3'40''	Np.7a. 4'07''
Np.8. 4'06''	Np.8a. 4'35''
Np.9. 3'08''	Np.9a. 4'05''
Np.10. 5'03''	Np.10a. 5'15''

Das Blut der Normalpersonen von Np.6 bis Np.10 wurde nach einigen Tagen ein zweites Mal untersucht, um die physiologische Schwankungsbreite festzustellen. Dabei ist zu bemerken, daß in dieser Schwankungsbreite die Fehler der Methode enthalten sind.

Die folgenden Zahlen geben die Differenzen beider Werte in Prozenten an.

Np. 6. 2%, Np.7. 12%, Np.8. 10%, Np.9. 23%
Np.10. 4%.

Bei Np.9 wurde der zweite Wert 14 Tage nach einer Tonsillektomie bestimmt, und dürfte aus diesen Gründen mit einer gewissen Skepsis betrachtet werden.

Wenn wir von Np.9 absehen, halten sich die Schwankungen unter 15%. Da ja die Möglichkeit besteht, daß die physiologischen Schwankungen mit dem Fehler der Methode zusammen fallen, kann man Differenzen bis zu 20% als normal bezeichnen.

Der Mittelwert der Normalpersonen ist 4'15''.

Patienten:

Es wurden eine Leerwertbestimmung (PL) vom unbehandelten Patienten und eine Bestimmung unter Phenylbutazontherapie (PT) gemacht.

Wir geben die Therapiedauer und das Medikament an, während wir auf Mengenangaben verzichten, da sie aus den oben erwähnten Therapievorschlägen ersichtlich sind:

1) PL. 3'46'', 7 Tage Butaz. 1 Tag Irgap.	PT. 3'51''
2) PL. 4'30'', 8 Tage Butaz.	PT. 2'52''
3) PL. 2'44'', 6 Tage Butaz.	PT. 3'09''
4) PL. 2'25'', 6 Tage Butaz.	PT. 3'07''
5) PL. 2'44'', 11 Tage Butaz.	PT. 2'53''
6) PL. 3'22'', 11 Tage Butaz.	PT. 3'17''
7) PL. 2'59'', 13 Tage Butaz.	PT. 3'17''
8) PL. 3'33'', 9 Tage Butaz.	PT. 4'24''
9) PL. 2'35'', 8 Tage Butaz.	PT. 3'52''
10) PL. 2'57'', 8 Tage Irgap.	PT. 3'38''
11) PL. 4'04'', 7 Tage Butaz.	PT. 3'27''
12) PL. 3'21'', 13 Tage Butaz.	PT. 3'15''
13) PL. 3'33'', 15 Tage Butaz. 5 Tage Irgap.	PT. 2'35''
14) PL. 3'57'', 8 Tage Irgap.	PT. 3'22''
15) PL. 3'00'', 10 Tage Irgap.	PT. 3'04''
16) PL. 3'11'', 7 Tage Butaz.	PT. 3'20''
17) PL. 3'17'', 24 Tage Butaz.	PT. 3'25''
18) PL. 5'28'', 35 Tage Butaz.	PT. 3'06''

19) PL. 3'48'',	8 Tage Butaz.	PT. 3'45''
20) PL. 2'47'',	9 Tage Irgap.	PT. 1'40''
21) PL. 2'38'',	25 Tage Irgap.	PT. 3'11''
22) PL. 3'29'',	11 Tage Butaz.	PT. 4'15''
23) PL. 3'27'',	10 Tage Butaz.	PT. 3'13''
24) PL. 4'48'',	6 Tage Irgap. 5 Tage Butaz.	PT. 4'10''
25) PL. 4'20'',	10 Tage Butaz.	PT. 4'51''

Mittelwerte:

PL. 3'26''

PT. 3'29''

Der Vergleich der Leer- und Therapiewerte zeigt uns, daß sowohl Verlängerungen als auch Verkürzungen der Howellzeit auftreten, daß aber die Mittelwerte praktisch gleich sind. Man kann also aus dieser Versuchsreihe nicht auf eine Hypocoagulabilität unter Phenylbutazontherapie schließen.

Bei einer großen Anzahl von Werten behandelter Personen, von denen keine Leerwerte gemacht werden konnten, liegen die Ergebnisse im Bereich der Norm. Aus diesem Grunde wird auf eine Wiedergabe verzichtet.

Vergleichen wir nun den Mittelwert der Normalpersonen Np. 4'15'' mit dem Mittelwert der Patienten PL. 3'26'', so stellen wir eine nicht unerhebliche Differenz fest. Man könnte daran denken, daß die Krankheit selbst oder die veränderten Umweltsbedingungen die Hypercoagulabilität verursacht haben, doch führen wir dies hauptsächlich auf die Alterung zurück. Während den Normalpersonen das Blut im Labor entnommen wurde und somit sofort der Untersuchung zugeführt werden konnte, trat bei den Patienten eine Verzögerung ein. Ihnen wurde das Blut am Krankenbett entnommen und lief dann den Umweg über das Stationszimmer. Die folgenden Werte geben über die Größenordnung der Alterung Auf-

schluß. Die Zeit 0^{00} bezieht sich auf den Augenblick der Blutentnahme.

0^{00} : 3'09''; 0^{30} : 2'37''; 1^{30} : 2'37''; 8^{30} : 2'30'';
 24^{00} : 2'43''.

Innerhalb der ersten halben Stunde fällt der Wert besonders stark ab, um dann im Laufe der folgenden 24 Stunden leicht anzusteigen.

Da wir bei anderem Blut auch andere Alterungswerte fanden, kann man leider einen Alterungskoeffizienten nicht angeben. Aus dem selben Grunde verzichteten wir ebenfalls auf eine graphische Darstellung der Ergebnisse und begnügen uns mit der Feststellung, daß Blut sofort nach der Entnahme der Bestimmung zugeführt werden muß.

d) Kritik der Methode

Wir müssen unterscheiden zwischen der Schwankungsbreite der Methode und der physiologischen Schwankungsbreite der einzelnen Person.

Die Einzelergebnisse zeigten uns, wie oben bereits erwähnt, gelegentlich Schwankungen bis zu 50%. Die Benutzung dieser Werte verbietet sich also. Die Mittelwerte von 4 Einzelergebnissen waren Schwankungen von 0 bis 20% unterworfen, wobei aber die Alterung schon eine Rolle spielte. Wir errechneten die Mittelwerte aus 8 Einzelergebnissen und dürfen mit einem Fehler der Methode unter diesen Bedingungen bis zu 10% rechnen.

Von praktischer Bedeutung ist für unsere Versuchsanordnung die physiologische Schwankungsbreite, in der die Fehler der Methode enthalten sind. Nach unseren oben aufgeführten Doppelbestimmungen (Np., Np.a) beträgt sie bis zu 15%, so daß wir aus Sicherheitsgründen bis zu 20% als normal bezeichnen müssen.

Nur im Rahmen der Mechanisierung durch den Coagulometer ist es einer Person möglich geworden, diese große Anzahl von Bestimmungen durchzuführen, und dadurch zugleich eine umfassendere Kritik an der Methode zu liefern.

III. Heparintoleranztest bei Butazolidintherapie

heparin ist ein Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester, der als Lipoproteinkomplex besonders in den Mastzellen angereichert ist (32). Es besitzt eine Antithrombinwirkung, indem es sich mit dem Cofaktor I und dem Thrombin verbindet. Von vielen Autoren wird ihm eine Antiprothrombinwirkung zugesprochen. Auch besitzt es eine Antithrombokinasewirkung und soll die Fibrinolyse steigern.

Spritzt man einem Patienten Heparin, so wird die Gerinnungsfähigkeit seines Blutes eingeschränkt, was sich leicht durch eine Howell-Zeitbestimmung nachprüfen läßt. Nun hat man aber festgestellt, daß die Gerinnungsverzögerung bei gleichen Heparindosen nicht gleich ist. Jeder Patient reagiert anders. Man spricht von Non-Hypo-Mean- und Hyperreaktors. So entstand der Heparintoleranztest in vivo. Da man dem Patienten im Rahmen eines Testes Heparin-Gaben nicht zumuten kann, zumal einige Personen allergische Reaktionen zeigten, ging man dazu über, Heparin dem Venenblut in vitro zuzusetzen. Man spricht von dem Heparintoleranztest in vitro oder von der "sensibilisierten Gerinnungszeit". Man erhält dadurch sozusagen ein verbreitertes Spektrum des Gerinnungsmechanismus, das auch geringere Veränderungen erkennen läßt.

Nach dieser Methode werden wir unsere Bestimmungen durchführen.

a) Methodik

Wir arbeiten wieder mit dem unter IIa beschriebenen Coagulometer nach Schnitger und Gross.

Benötigte Reagenzien: Natriumcitrat 3,8%
Heparin Novo (1 ccm-50 mg)
Aqua dest.
physiol. NaCl-Lösung
2,5% CaCl-Lösung.

ferner: Eine Rekordspritze von 10 ml Inhalt
1 Pipette graduert von 0,00-1,00 ml
1 Pipette graduert von 0,00-2,00 ml
Coagulometer mit Glasröhrchen
Bunsenbrenner zum Ausglühen der Elektrodenhäkchen.

Heparin-Vorratslösung: in 1 ccm = 200 γ

Heparin-Tageslösung: in 1 ccm = 5 γ

Vorbereitung der Lösungen:

Wir entnehmen einer Ampulle Heparin Novo (1 ccm - 50 mg) einen ccm und verdünnen mit Aqua dest. bis die Lösung pro ccm 200 γ enthält. Sie wird in der Tiefkühltruhe aufgehoben. Zur Herstellung der Tageslösung geben wir 0,25 ccm dieser Flüssigkeit in 4,75 ccm physiol. Kochsalzlösung und mischen diese mit 5,00 ccm einer 2,5% CaCl-Lösung.

Arbeitsweise: Das benötigte Citratblut wird mit den unter IIb geschilderten Bedingungen abgenommen. Es wird in die Vorwärmröhrchen (0,4 ccm) pipettiert, nach 2-3 Minuten werden ihm 0,2 ccm der Heparinlösung zugegeben (1 γ Heparin), vorsichtig geschüttelt und die Registrieruhr in Gang gesetzt.

Die hier angegebenen Werte setzen sich aus 8 Einzelwerten zusammen. Die Fehlerbreite dieser Methode liegt etwas höher als bei der Howell-Zeit, doch kann auch hier eine Änderung um über 20% nicht mehr als der Norm entsprechend bezeichnet werden. Was unter IIa über die physiologische Schwankungsbreite gesagt worden ist, hat auch hier seine Gültigkeit.

b) Ergebnisse

Normalpersonen:

Np. 1. 7'00''

NP.4. 10'12''

Np. 2. 9'48''

Np.5. 9'35''

Np.3. 9'44''

Np. 6.	9'49''	Np. 6a.	7'49''
Np. 7.	9'26''	Np. 7a.	8'07''
Np. 8.	7'59''	Np. 8a.	9'35''
Np. 9.	7'24''	Np. 9a.	9'04''
Np.10.	9'08''	Np.10a.	9'58''

Der Mittelwert beträgt 9'00". Auch in dieser Versuchsreihe wurden den Normalpersonen Np. 6. bis Np.10. ein zweites Mal Blut abgenommen, um die physiologische Schwankungsbreite zu bestimmen.

Folgende Zahlen geben die Differenzen beider Werte in Prozenten an.

Np. 6. 25 %; Np.7. 16%; Np.8. 1%; Np.9. 22%; Np.10. 9%.

Bei Np.19. wurde der zweite Wert 14 Tage nach einer Tonsillektomie gemacht und ist deswegen mit einer gewissen Vorsicht zu verwerten. Bei Np.6. ist die Schwankung mit 25% außerhalb der Norm und ist vielleicht auf eine Menstruation zurückzuführen. Die Schwankungsbreite liegt bei dieser Methode etwas höher als bei der Howell-Zeit, doch kann man auch hier erst von path.Differenzen sprechen, wenn diese höher als 20% liegen.

Patienten:

Es wurden eine Leerwertbestimmung (PL) vom unbehandelten Patienten und eine Bestimmung unter Phenylbutazontherapie gemacht (PT).

1) PL.	5'44'',	7 Tage Butazol. 1 Tag Irgap.	PT.	7'49''
2) PL.	7'43'',	8 Tage Butaz.	PT.	6'19''
3) PL.	3'26'',	6 Tage Butaz.	PT.	5'03''

4) PL. 9'52'',	6 Tage Butaz.	PT. 10'13''
5) PL. 10'14'',	11 Tage Butaz.	PT. 8'36''
6) PL. 9'24'',	11 Tage Butaz.	PT. 10'34''
7) PL. 9'53'',	13 Tage Butaz.	PT. 9'54''
8) PL. 8'56'',	9 Tage Butaz.	PT. 11'59''
9) PL. 10'09'',	8 Tage Butaz.	PT. 9'26''
10) PL. 8'17'',	8 Tage Irgap.	PT. 10'21''
11) PL. 13'30'',	7 Tage Butaz.	PT. 10'43''
12) PL. 9'30'',	13 Tage Butaz.	PT. 8'24''
13) PL. 11'58'',	15 Tage Butaz. 5 Tage Irgap.	PT. 6'51''
14) PL. 11'53'',	8 Tage Irgap.	PT. 11'31''
15) PL. 8'54'',	10 Tage Irgap.	PT. 10'11''
16) PL. 13'59'',	7 Tage Butaz.	PT. 12'00''
17) PL. 6'46'',	24 Tage Butaz.	PT. 9'26''
18) PL. 13'40'',	35 Tage Butaz.	PT. 12'34''
19) PL. 8'25'',	8 Tage Butaz.	PT. 10'11''
20) PL. 9'27'',	9 Tage Irgap.	PT. 7'09''
21) PL. 7'20'',	25 Tage Irgap.	PT. 9'14''
22) PL. 10'37'',	11 Tage Butaz.	PT. 17'59''
23) PL. 8'50'',	10 Tage Butaz.	PT. 8'06''
24) PL. 6'58'',	6 Tage Irgap. 5 Tage Butaz.	PT. 7'49''
25) PL. 7'37'',	10 Tage Butaz.	PT. 11'05''

Mittelwerte:

PL. 9'21''

PT. 9'45''

Bei einer weiteren großen Anzahl von Patienten wurden nur die Therapiewerte (PT) bestimmt, die aber hier nicht aufgeführt werden, da sie keine neuen Gesichtspunkte liefern können.

Der Vergleich der Werte zeigt, daß man unter Phenylbutazon-Therapie sowohl Hyper- als auch Hyporeaktors sieht und daß man aus diesem Grunde nicht von einer Hypocoagulabilität sprechen kann. Wir fanden nur 2 sichere Fälle im Sinne eines Hyperreaktors (22, 25), demgegenüber steht ein starker Hyporeaktor (13). Auffallend ist, daß die Schwankungen bei den Patienten wesentlich größer sind als bei den Normalpersonen, was wohl als Körperreaktionen auf Krankheit und Umweltsveränderung aufzufassen ist.

Als Norm bei Zusatz von 1 μ Heparin kann man Werte zwischen 7' und 13' ansehen.

Alterungsbestimmung:

Die Zeit 0⁰⁰ bezieht sich auf die erste Bestimmung.

0⁰⁰: 12'19"; 0³⁰: 8'45"; 1³⁰: 7'50"; 8³⁰: 4'42";
24⁰⁰: 3'52"

Aus diesen Werten wird deutlich, daß nur frisch gewonnenes Blut verwendet werden darf. Das Warten nur einer halben Stunde genügt, um die Ergebnisse zu verzerren.

R. KOSACK (33) findet die Alterung auch bei Blut, das auf Eis aufbewahrt wird.

c) Kritik der Methode

Was unter II d gesagt wurde, gilt auch hier. Die Fehler sind gelegentlich etwas größer. Das liegt an der Sensibi-

lisierung des Gerinnungsvorgangs, wobei natürlich auch die Fehler sensibilisiert werden und stärker in den Vordergrund treten können. Selbstverständlich nimmt auch die physiologische Schwankungsbreite zu, da schon geringe Änderungen im Gerinnungspotential aufgedeckt werden. Die Bestimmung nur eines Wertes halten wir für nicht empfehlenswert, da gelegentlich Schwankungen über 50 % vorkommen. Diese ausgefallenen Werte kommen im Mittelwert der aus 8 Einzelbestimmungen gewonnen wird, nicht zur Geltung, müssen aber in der Einzelwertbestimmung zu verhängnisvollen Trugschlüssen führen. Die Blutproben sind wegen der Alterung sofort nach der Punktion zu untersuchen. Wir waren bemüht, die Fehler zu vermeiden und hielten alle geforderten Kautelen ein, doch hatten wir nicht den gewünschten Erfolg. Wir führen es auf die Verschiedenheit der Glasröhrchen zurück, da es ja schon lange bekannt ist, daß die Oberflächen und ihre elektrischen Potentiale eine Rolle in dem Gerinnungsablauf spielen. Die bisher veröffentlichten Untersuchungen stützten sich meist nur auf einen Wert und sind deswegen mit einer gewissen Vorsicht zu verwerten. Doch war es ohne den Coagulometer einem Autor gar nicht möglich, diese großen Vergleiche und Parallelbestimmungen zu machen.

IV. Thrombozytenzahl nach Butazolidintherapie

Gelegentlich findet man in der Literatur Angaben über Thrombopenien bei Phenylbutazongaben, so daß wir an unserem großen Krankengut auch diese Untersuchungen machten. Es ist aber gleich zu bemerken, daß ein leichter Thrombozytenabfall durch die oben beschriebene Wasserretention verursacht werden kann. Daß der oft recht erhebliche Hämoglobinabfall meist ebenfalls auf die Wasserretention zurückzuführen ist, konnte von einigen Autoren (3) gesichert werden. Es ist daraus zu schließen, daß die leichten Thrombopenien die gleiche Genese haben. Sie sind aber von den schweren Thrombopenien abzugrenzen, die ähnlich den Agranulozytosen auf allergischem oder auf toxischem Wege entstehen. Wir haben einen Fall dieses schweren Thrombozytenschwundes gesehen, wobei allerdings nicht mit Sicherheit die Ursache in der Phenylbutazontherapie gesehen werden kann.

a) Methodik

Es wurde nach der Methode von FEISSLY modifiziert nach DERLATH (R. MARX und S. DERLATH, 34) gearbeitet. Sie hat anderen gegenüber den Vorteil, daß sie zeitsparend, unkompliziert und genauer ist. Zur Verdünnung des Blutes wird 2% Novocain-Lösung verwendet, nachdem MARX und HILLIG fanden, daß sie eine Thrombozytenagglutination verhindert, während die Erythrozyten hämolysiert werden. Die Methode hat sich allgemein durchgesetzt.

Es werden benötigt: 1 Neubauer - Zählkammer
Leukozytenzählpipetten

1 Phasenkontrastmikroskop mit dem
Objektiv PH 20 und dem
Kompensations-Okular 15fach
Novocain 2%

Man zieht in einer Leukozytenzählpipette Citratblat
(1 : 5) bis zur Marke 0,5 und danach Novocain bis zur
Marke 11 auf. Das Gemisch läßt man bei Zimmertemperatur
5 Minuten hämolysieren, wobei die Leukozyten und die
Trombozyten erhalten bleiben. Man beschickt dann eine
Neubauer-Zählkammer und wartet die Sedimentierzeit von
5 Minuten ab. Es werden 5 Quadrate der Kammer gezählt
und die Summe mit 1200 multipliziert, wobei man die Ge-
samt-Zahl der in einem qmm enthaltenen Thrombozyten be-
sitzt.

b) Ergebnisse

Normalpersonen:

Np. 1.	153.600	Np. 4.	192.000
Np. 2.	148.800	Np. 5.	166.800
Np. 3.	178.300		
Np. 6.	196.800	Np. 6a.	223.200
	Differenz 13 %		
Np. 7.	243.600	Np. 7a.	243.600
	Differenz 0 %		
Np. 8.	185.600	Np. 8a.	208.800
	Differenz 12 %		
Np. 9.	172.600	Np. 9a.	158.400
	Differenz 10 %		
Np. 10.	232.800	Np. 10a.	192.000
	Differenz 21 %		

Als normal kann man Werte zwischen 150.000 und 250.000 bezeichnen. Die Doppeluntersuchungen von Np.6.bis Np.10. ergaben eine Maximal-Differenz von 21%, doch kann man mit Schwankungen bis zu 30% rechnen. Dabei handelt es sich nicht um den Fehler der Methode, der um 5% liegt, sondern um die physiologische Schwankungsbreite der Personen.

Patienten:

Bei den Patienten liegt eine Leerwertbestimmung (PL) und eine Bestimmung unter Phenylbutazon-Therapie (PT) vor. Die Differenz wird bei Zunahme der Zahl in +% und bei Abnahme in -% angegeben.

1) PL. 173.000,	7 Tage Butaz. 1 Tag Irgap.	PT. 153.600
	Differenz: - 9,8 %	
2) PL. 232.800,	8 Tage Butaz. D. - 38 %	PT. 142.800
3) PL. 273.600,	6 Tage Butaz. D. - 55 %	PT. 121.200
4) PL. 285.600,	6 Tage Butaz. D. - 42 %	PT. 165.000
5) PL. 183.600,	11 Tage Butaz. D. - 5,8%	PT. 172.800
6) PL. 200.400,	11 Tage Butaz. D. - 37 %	PT. 124.800
7) PL. 214.800,	13 Tage Butaz. D. - 5 %	PT. 204.000
8) PL. 258.000,	9 Tage Butaz. D. - 22,7%	PT. 199.200
9) PL. 158.400,	8 Tage Butaz. D. - 11,3%	PT. 144.400

10) PL. 172.800,	8 Tage Irgap. D. + 4,1 %	PT. 180.000
11) PL. 216.000,	7 Tage Butaz. D. - 1,6 %	PT. 212.400
12) PL. 211.200,	13 Tage Butaz. D. - 10,8 %	PT. 188.400
13) PL. 213.600,	15 Tage Butaz. 5 Tage Irgap. D. + 20,8%	PT. 258.000
14) PL. 158.400,	8 Tage Irgap. D. + 22,7%	PT. 194.400
15) PL. 158.400,	10 Tage Irgap. D. - 4,5%	PT. 151.200
16) PL. 198.000,	7 Tage Butaz. D. + 1,2%	PT. 200.400
17) PL. 279.600,	24 Tage Butaz. D. - 9,4%	PT. 253.200
18) PL. 232.800,	35 Tage Butaz. D. - 10,8%	PT. 207.600
19) PL. 169.200,	8 Tage Butaz. D. + 26,2%	PT. 213.600
20) PL. 224.400,	9 Tage Irgap. D. - 13,9%	PT. 193.200
21) PL. 186.000,	25 Tage Irgap. D. - 17,4%	PT. 153.600
22) PL. 219.600,	11 Tage Butaz. D. - 13,8 %	PT. 190.800
23) PL. 330.000,	10 Tage Butaz. D. - 20,9%	PT. 260.400
24) PL. 331.200,	6 Tage Irgap. 5 Tage Butaz. D. + 0,7%	PT. 333.600
25) PL. 117.600,	10 Tage Butaz. D. + 17,3%	PT. 138.000

Von 25 Patienten haben 5 Thrombozytenzahlen unter 150.000. Wobei ein Patient bereits vor der Behandlung eine zu geringe Zahl hatte, die unter der Therapie anstieg (25). 4 zeigten einen Thrombozytenabfall von mehr als 30 %, 7 dagegen einen Anstieg unter der Therapie. Das Mittel der Differenzen beträgt -10,5%, das heißt, daß unter der Therapie bei den 25 Patienten ein Thrombozytenabfall von 10,5% stattgefunden hat. Das ist keine signifikante Zahl, wenn man bedenkt, daß die physiologische Schwankungsbreite bis zu 20% sein kann. Wir führen die Neigung zu einem leichten Thrombozytenabfall auf die Wasserretention zurück, es wäre also kein absoluter sondern nur ein relativer Abfall. Bei weiteren Patienten, von denen wir keine Leerwertbestimmung haben, fanden wir einen Wert von 128.400, die anderen waren innerhalb der Norm. Sicherlich wird es auch Störungen in der Thrombopoese geben, die den Phenylbutazon-Agranulozytosen entsprechen, doch sind das solche seltene Ereignisse, daß sie im Rahmen einer Arbeit gar nicht erfaßt werden können.

Alterungsbestimmung:

Die Zeit 0^{00} bezieht sich auf die erste Zählung, die unmittelbar nach der Blutentnahme vorgenommen wurde.

0^{00} : 183.600; 10^{30} : 157.600; 1^{30} : 151.200; 6^{30} : 100.800;
 24^{00} : 70.000.

Wir sehen einen ausgeprägten Abfall der Thrombozyten, den R. MARX in einer ausführlichen Versuchsreihe ebenfalls gefunden hatte. Nach MARX beruht er hauptsächlich auf dem Klebenbleiben der Thrombozyten an der Glaswand. Dies würde auch erklären, warum nach starkem Schütteln die Verminderung besonders groß ist. Durch das Schütteln wird der Kontakt der Blutelemente mit der Glaswand vermehrt.

c) Kritik der Methode

Die Fehlerbreite der Methode ist sehr gering, sie hält sich sicher unter 10%, was wir durch mehrere Parallelbestimmungen erhärten konnten. Doch ist nur frisch entnommenes Blut geeignet, da abgestandenes unbedingt zu Fehlbestimmungen führen muß.

V. Übersicht über andere Testmethoden

Wir beschränken uns auf einige Stichproben! Der Prothrombinindex, die Faktor 5- und Faktor 7-Bestimmung, die Blutungszeit ergaben keine auffällige Abweichung von der Norm. Die Thrombozytenadhäsivität wurde in 4 Fällen nach der Methode von MARX und DERLATH bestimmt (34, 35). Die Ergebnisse waren mit 30%, 34%, 45% und 50% normal.

VI. Zusammenfassung

Der Verfasser bemüht sich, im ersten Teil einen Überblick über die chemische Struktur und über die pharmakologischen Eigenschaften von Phenylbutazon zu geben. Die therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten und ihre Gefahren werden erläutert. Es zeigte sich, daß viele Komplikationen vermieden werden können, wenn man Indikation und Gegenindikation streng beachtet und wenn die Injektionen langsam und unter Beachtung aller Kautelen verabfolgt werden. 3 ccm sollen dabei nicht überschritten werden und von höheren Dosen als 600 mg soll Abstand genommen werden, da sie nichts nützen, dagegen aber schaden können. Als strenge Kontraindikatio-

nen gelten Ulkuskrankheiten, dekompensierte oder zur Dekompensation neigende Herzleiden, renale oder hepatische Insuffizienz und eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Medikament. Ein großer Teil der behandelten Patienten neigt während der Therapie zu Ödembildung, die aber bei salzfreier Kost vermieden werden kann. Dem Phenylbutazon sind bis 1955 44 Todesfälle und 30 mit Erfolg behandelte Agranulozytosefälle zugeschrieben worden. Sicherlich dürfte das Medikament nicht in allen Zwischenfällen die alleinige Ursache sein. Gemessen an der großen Zahl der behandelten Patienten (10 Millionen bis 1955) sind die letalen Komplikationen äußerst selten und bleiben im Rahmen der anderen Medikamente. Sie sind zum Beispiel dreimal seltener als bei der Pockenvakzination. Viele der bekannten Medikamente besitzen eine weit höhere Toxizität.

Der zweite Teil befaßt sich mit Howell-Zeit-Bestimmung, die mit Hilfe des Coagulometers nach SCHNITGER und GROSS bestimmt wurde. Das Gerät ist für diese Zwecke brauchbar, wenn man das Mittel aus mehreren Werten zieht. Wir gewannen es aus je 8 Einzelbestimmungen und fanden dabei einen nur geringen Fehler. Dazu kommt noch die physiologische Schwankungsbreite jeder Person, so daß wir Änderungen bis zu 20% als normal betrachten müssen. Signifikante Veränderungen der Gerinnungszeiten konnten nicht gefunden werden. Aufschlußreich waren die Bestimmungen der Alterung des Blutes, die uns zeigten, unter welchen Kautelen gearbeitet werden muß.

Im dritten Teil wurde der Heparintoleranztest durchgeführt, der ebenfalls keine Änderung im Gerinnungspotential aufweisen konnte. Auch hier war die Alterungsbestimmung von Interesse.

Im vierten Teil befaßten wir uns mit der Thrombozytenzahl während der Phenylbutazontherapie, die eine leichte Abnahme

erkennen ließ. Doch kann ihr eine therapeutische Wirkung nicht zugesprochen werden. Es scheint sich hier mehr um eine relative Abnahme zu handeln, die durch die Wasserretention verursacht werden kann.

Eine Kurzübersicht über andere Testmethoden wird im fünften Teil gegeben. Abweichungen von der Norm wurden nicht gefunden.

Die Arbeit fand keine wesentliche Änderung im Gerinnungspotential bei Phenylbutazongaben, so daß wir nicht von einer primären antithrombotischen Wirkung des Pharmakons sprechen können. Die Erfolge in der Thrombose- und Thrombophlebitis-Behandlung scheinen vielmehr auf seiner starken antiphlogistischen Wirkung zu beruhen, die einmal eine Entzündung der Venenwand verhindert und zum andern ein Fortschreiten einer Phlebitis einschränkt. Bei Patienten mit abnorm hoher Thrombozytenzahl könnte vielleicht die Verringerung derselben einen günstigen Effekt erzielen.

Die vorliegende Arbeit war eigentlich als ein Beitrag zum Problem einer antithrombotischen Wirkung von Butazolidin gedacht, ist aber dann aus diesem Rahmen heraus zu einer methoden-kritischen Betrachtung geworden. Durch den Coagulometer waren wir in der Lage, eine große Anzahl von Bestimmungen zu machen, und durch den Vergleich derselben die Schwächen der Methode aufzudecken. Wir glauben, daß die Arbeit auch zu diesem Problemkreis einen wichtigen Beitrag liefern konnte.

VII. Diskussion

Wir konnten die von BEIGLBÖCK und KAISER (1) gemachten Angaben nicht bestätigen. Auch wir fanden in einigen Fällen eine Veränderung im Sinne einer Hypocoagulabilität, der aber eine Hypercoagulabilität in anderen Fällen gegenübersteht, so daß wir von einer konstanten und signifikanten Abnahme des Gerinnungspotentials bei Butazolidintherapie nicht sprechen können. Die von BEIGLBÖCK und KAISER angegebene Schwankungsbreite ihrer Methode (von 14 bis 59 Minuten; bzw. von 15 bis 115 Minuten) halten wir für sehr groß. Wir konnten sie durch Mittelwertbestimmungen aus je 8 Einzelwerten wesentlich verkleinern.

Die von STEPHENS et coll (27), von HOLBROOK (28) und anderen Autoren gefundene Abnahme der Thrombozytenzahl konnten wir zum Teil bestätigen. Wir fanden bei unseren Patienten ungefähr eine Verringerung der Zahl um 10%. Bei einigen Patienten war eine deutliche Abnahme, bei anderen aber auch ein leichter Anstieg zu finden. Einen therapeutischen Wert messen wir diesen Veränderungen nicht zu, da die Werte in der Regel im Bereich der Norm geblieben sind.

Die Fehler- und Alterungsbestimmungen beim Heparintoleranztest haben uns gezeigt, daß die Verwertung von Einzelergebnissen problematisch ist. Die Fehlerquellen sind bei dieser Methode so groß und die Bedingungen zur Erzielung verwertbarer Ergebnisse so hoch, daß diese Methode an Spezial-Labors gebunden ist.

VIII. Literaturnachweis

1. BEIGLBÖCK, W.
KAISER, H.: Klin.Wschr. 19/20, 525 (1956)
2. PULVER, R.,
EXER, B.,
HERRMANN, E.: Schweiz.med.Wschr.86, 1030 (1956)
3. v.RECHENBERG,
H.K.: Phenylbutazon, Thieme Verl.St.(1957)
4. HUBER, K.,
BISWANGER,D.: Schweiz.med.Wschr.83, 496 (1953)
5. WILHELM, G.: Schweiz.med.Wschr.79, 577 (1949)
6. LUCHERINI, T.,
Cecchi, E.: Reumatismo 7, 148 (1955)
7. v.RECHENBERG,
H.K.: Klin.Wschr. 29, 726 (1951)
8. HILLER, J.,
STRAUSS, E.: Medizinische 1951, 513
9. CAPALDO, A.: Atti Accadem. Pugliese Sci. 11 (1953)
10. FABRE, J.,
MACH, R.: Schweiz.med.Wschr. 81, 473 (1951)
11. BRINGS, L.: Arch.exp.Path.Pharmak. 162, 515 (1931)
12. HEILMEYER, L.,
HARWERTH, H.G.
DOXIE, J.,
KRAUSS, R.: Arzneimittel-Forsch. 3, 161 (1953)
13. SIGG, K.: Praxis 44, 761 (1955)
14. SIGG, K.: Schweiz.med.Wschr. 85, 261 (1955)
15. KÜNG, H.K.: Schweiz.med.Wschr.85, 262 (1955)
16. BARECZYK, W.,
RÖTH, G.: Med.Klinik 50, 988 (1955)
17. BRUGSCH, Th.: Z.inn.Med. 8, 765-767 (1953)
18. HEINRICH, H.G.: Z.ges.inn.Med. 2, 49 (1957)
19. CARUSO, A.,
BUSTAMANTE
et al.: Rev.esp.Reum. 6, 410 (1956)
20. CHITI, E.,
PERRONI,C.L.: Arch.Maragliano Patol.Clin.10,1247(1955)
21. GALLI, T.,
CHITI, E.: Il Fenilbutazone, Genova 1955

22. WEINER, M.: Zit nach v.Rechenberg, H.K.,
Phenylbutazon, Thieme Verl.St. (1957)
23. FORATTINI et
BENEDETTI: Zit. nach Heinrich H.G., Z.ges.inn.
Med. 2, 49, (1957)
24. SIGG, A.,
PESTALOZZI, H.: Schweiz.med.Wsdhr. 86, 1194 (1956)
25. GAGLIO, M.: Reumatismo, Suppl.2, 1 (1953)
26. SCHMUTZLER: Literaturdienst Geigy,
Rheumatismus 55/56
27. STEPHENS, A.L.
et al.: Amer.med.Ass. 152, 28 (1953)
28. HOLBROOK, P.W.: Zit.nach v.Rechenberg, Phenylbutazon,
Thieme Verl.St. (1957)
29. SCHNITGER, H., Marburg (Lahn), Neue Kasseler Str.18
30. SCHNITGER, H.,
GROSS, R.: Klin.Wschr.32, 1011 (1954)
31. GROSS, R.,
HEUER, J.,
SOLTH, K.: Acta Haem. 16, 147-157 (1956)
32. DEUTSCH, E.: Blutgerinnungsfaktoren,
Deuticke Verl. Wien (1955)
33. KOSOK, R.: Med.Diss.München, Klin.Untersuchungen
zum Problem der Heparintoleranz (1953)
34. MARX, R.,
DERLATH, S.: Blut, Band III, 247-254 (1957)
35. DERLATH, S.: Med.Diss., München 1955
36. JÜRGENS, S.: Verh.d.Arbeitsgem.d.Blutg.
Frankfurt (1958)

L e b e n s l a u f

Am 26. Oktober 1931 wurde ich als Sohn des Fabrikanten und Kaufmanns Alfred Andersch und seiner Ehefrau Angela in Katscher/Oberschlesien geboren.

Ich besuchte die dortige Grundschule und die Oberschule bis zu ihrer Schließung im Winter 1944-1945. Im Herbst 1946 gelangte ich im Rahmen der Aussiedlungen aus dem polnisch besetzten Gebiet nach Schleswig, wo es meinem Stiefvater Dipl.Ing. Christian Firjahn gelang, eine neue Existenz zu gründen.

Vom Herbst 1947 besuchte ich die "Staatliche Domschule" zu Schleswig und schloß meine Schulbildung im Frühjahr 1953 durch das Bestehen der Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1953 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Kiel immatrikuliert und bestand dort die ärztliche Vorprüfung im Sommersemester 1955. Seitdem studiere ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

